



TITLE:

Humoral hypercalcemia of malignancy(HHM)を伴った腎盂扁平上皮癌の1例

AUTHOR(S):

古川, 正隆; 東武, 昇平; 松尾, 朋博; 林田, 靖; 竹原, 浩介; 津田, 聡; 前田, 兼徳; ... 齋藤, 泰; 岩崎, 啓介; 中島, 正洋

CITATION:

古川, 正隆 ...[et al]. Humoral hypercalcemia of malignancy(HHM)を伴った腎盂扁平上皮癌の1例. 泌尿器科紀要 2005, 51(4): 265-268

ISSUE DATE:

2005-04

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/113592>

RIGHT:

Humoral hypercalcemia of malignancy (HHM) を 伴った腎盂扁平上皮癌の1例

古川 正隆¹, 東武 昇平¹, 松尾 朋博¹, 林田 靖¹
竹原 浩介¹, 津田 聡¹, 前田 兼徳¹, 岩崎昌太郎¹
齋藤 泰¹, 岩崎 啓介², 中島 正洋³

¹佐世保市立総合病院泌尿器科, ²佐世保市立総合病院病理

³長崎大学医学部附属原爆後障害医療研究施設病理

A CASE OF RENAL PELVIC SQUAMOUS CELL CARCINOMA ACCOMPANIED WITH HUMORAL HYPERCALCEMIA OF MALIGNANCY (HHM)

Masataka FURUKAWA¹, Shohei TOHBU¹, Tomohiro MATSUO¹, Yasushi HAYASHIDA¹,
Kohsuke TAKEHARA¹, Satoshi TSUDA¹, Kanenori MAEDA¹, Shotaro IWASAKI¹,
Yutaka SAITO¹, Keisuke IWASAKI² and Masahiro NAKASHIMA²

¹The Department of Urology, Sasebo City General Hospital

²The Department of Pathology, Sasebo City General Hospital

³The Department of Molecular Pathology, the Atomic Bomb Disease Institute,
Nagasaki University School of Medicine

A 78-year-old male was urgently admitted to our hospital because of consciousness disturbance. Laboratory data showed marked hypercalcemia (17.0 mg/dl), hypophosphatemia, low intact PTH level, high PTH relating peptide (PTHrP) level, normal osteocalcin and normal 1-25(OH)₂D level. Computed tomography revealed a right renal tumor with extracapsular extension. Bone scintigram appeared normal. We performed right nephrectomy under the diagnosis of right renal tumor. Pathological diagnosis was poorly differentiated squamous cell carcinoma (SCC) of the right pelvis. Immunohistochemical study of the resected specimen for PTHrP was positive. Therefore, we diagnosed it as renal pelvic SCC with humoral hypercalcemia of malignancy (HHM). After nephrectomy, serum calcium returned to normal, but 5 months after nephrectomy, local recurrence appeared and serum calcium was re-elevated. She died 7 months after nephrectomy.

(Hinyokika Kiyo 51 : 265-268, 2005)

Key words : HHM, Hypercalcemia, Renal pelvic squamous cell carcinoma

緒 言

高 Ca 血症は多くの疾患により生じる。臨床的には悪性腫瘍に随伴する場合が最も多い。悪性腫瘍全体のおよそ1~2%程度に認められる¹⁾。高 Ca 血症は多彩な症状を呈し、しばしば重篤な状態になる。したがって、原疾患の治療と共に高 Ca 血症の治療が重要である。今回 Humoral hypercalcemia of malignancy (HHM) が原因と考えられる高 Ca 血症を伴った腎盂扁平上皮癌の1例を経験したので、若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

患者 : 78歳, 男性
主訴 : 意識混濁

既往歴 家族歴 : 特記すべきことなし

現病歴 : 2002年1月初旬, 食欲不振出現, その後意識障害出現し1月17日, 近医受診。腹部CTにて右腎に腫瘤を認め当科紹介となり受診, 同日当科入院となった。

入院時現症 : 意識混濁し苦悶状。体格・栄養中等度。体温 37.8°C, 血圧 158/82 mmHg, 脈拍 78/min 整。胸腹部理学的所見異常なし。

入院時検査成績 : 末梢血液像 ; WBC 14,300×10⁴/mm³, RBC 387 × 10⁴/mm³, Hb 12.1 g/dl, Ht 35%, Plt 47.6 × 10⁴/mm³ 血液生化学 ; TP 7.1 g/dl, T-Bil 0.5 mg/dl, GOT 77 IU/L, GPT 32 IU/L, ALP 307 IU/L, LDH 218 IU/L, BUN 33.5 mg/dl, Cr 2.2 mg/dl, UA 11.5 mg/dl, Na 145 mEq/L, K 3.2 mEq/L, Cl 108 mEq/L, Ca 17.0

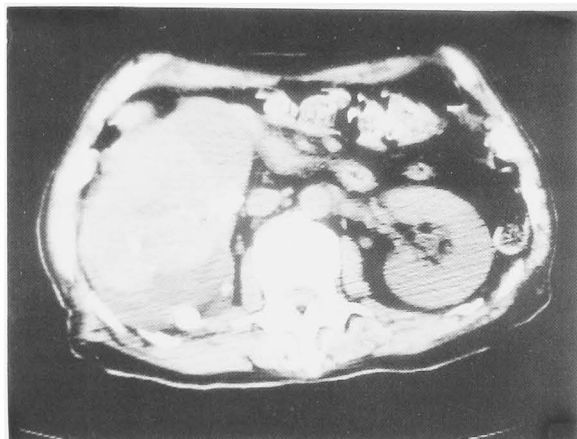


Fig. 1. Computed tomography reveals a heterogeneous mass in the lower pole of right kidney.

mg/dl, P 3.0 mg/dl, CRP 10.5 mg/dl. PTH 関連; intact-PTH < 10 pg/ml (10 ~ 65), PTHrP (PTH relating peptide) 373.3 pmol/l (13.8 ~ 55.3), Osteocalcin 10.2 ng/ml (3.1 ~ 12.7), 1-25 (OH) $_2$ D 32 pg/ml (20 ~ 60). 腫瘍マーカー; SCC-Ag 2.5 ng/ml (0 ~ 1.5), CA19-9 136.8 U/ml (0 ~ 37), CEA 2.5 ng/ml (0 ~ 5), AFP 4.2 ng/ml (0 ~ 10). 尿所見; 比重1.012, pH 6.5, 蛋白 (3+), 糖 (-), RBC 無数/HPF, WBC 40 ~ 50/HPF. 尿細胞診, 陰性.

画像診断: 腹部 CT 検査では右腎は結石を有し, 上極には水腎が認められ, 下極に径約 11 cm の内部不均一の腫瘍を認めた (Fig. 1). 骨シンチでは転移を示す異常集積像は認めず, 胸部 X-P で肺転移などはなかった.

入院後経過: 高 Ca 血症を是正するため, カルシトニンの投与を行うも効果なく, アレンドロン酸ナトリウム水和物を投与し, 血清 Ca 値の正常化と自覚症状



Fig. 2. Macroscopic findings of the resected specimen shows a renal stone, hydronephrosis in the upper pole and tumor in the lower pole.

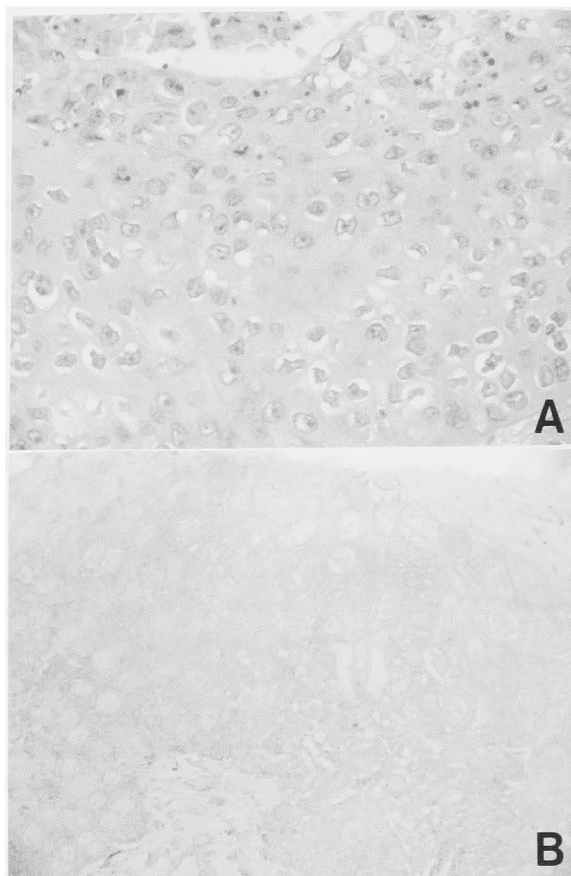


Fig. 3. Histological findings of tumor shows moderately differentiated squamous cell carcinoma (H & E, $\times 100$, A). Immunohistochemical staining of PTHrP shows expression of PTHrP in carcinoma cells ($\times 100$, B).

の改善を認めた. CT 上, 腎盂腫瘍の疑いもあったが, 高齢であること, 全身状態が良好ではないことを考慮して 1 月 23 日, 右腎単純摘出術を施行した. 摘出腎は結石を有し上極は水腎があり, 下極に直径 11 cm の灰白色の腫瘍を認めた (Fig. 2).

病理組織学的所見: 腫瘍は壊死性で角化を伴う異型重層扁平上皮の不規則巣状, シート状の増生を認め, 細胞間橋も認め, 中分化の扁平上皮癌と診断した (Fig. 3A). また免疫化学染色では PTHrP に陽性所見をしめした (Fig. 3B). 以上より PTHrP 産生腎盂扁平上皮癌 pT3NxM0 と診断した.

術後経過: 術後, cisplatin および 5-FU による化学療法および右後腹膜腔に対し 12 \times 8 cm の照射野で総線量 50 Gy の放射線療法を予定するも, 本人拒否にて 2 月 22 日退院. その後 6 月初旬より食欲不振出現, 6 月 20 日の腹部 CT にて局所再発を認め, 血清 Ca も 13.3 mg/dl に上昇したため再入院となった. その後も放射線照射 6 Gy で治療を拒否し, 徐々に病状進行し肺転移などをきたし 8 月 3 日死亡した (Fig. 4).

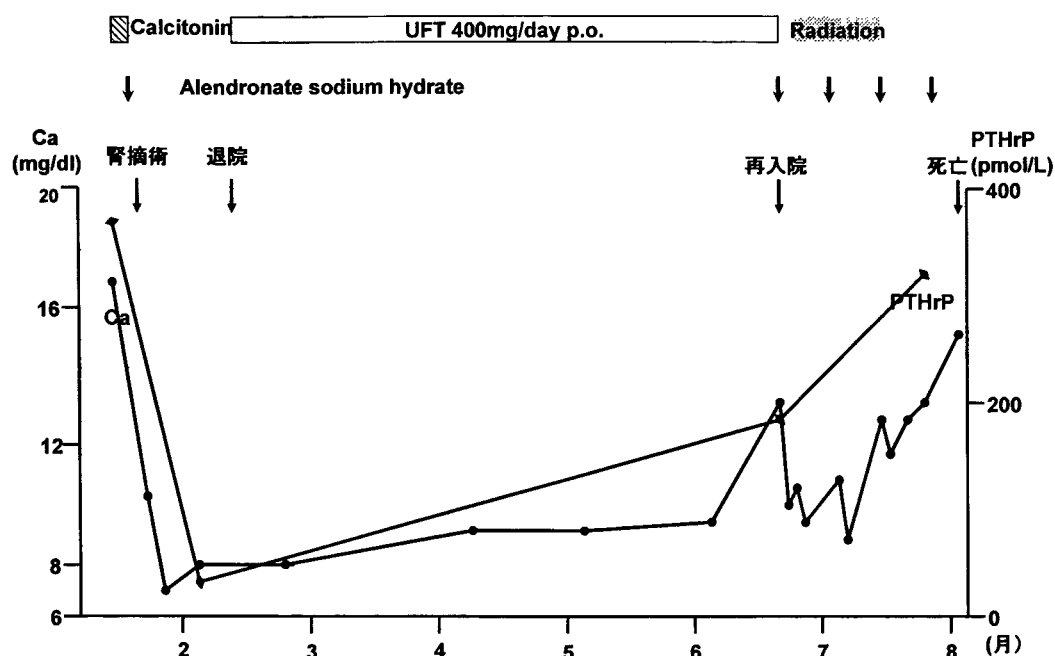


Fig. 4. Clinical course of this patient.

考 察

悪性腫瘍に伴う高 Ca 血症 (Malignancy associated hypercalcemia: MAH) は癌の末期状態において約10%に経験され, 主として2つの機序で起こると考えられている. 1つは, 腫瘍が PTHrP を過剰に産生し, endocrine 様式で骨と腎に働く humoral hypercalcemia of malignancy (HHM) であり, もう1つは骨局所に存在する腫瘍細胞が直接あるいは間接的に paracrine 様式で働き, 局所性に骨融解をおこす local osteolytic hypercalcemia (LOH) であり, 前者が80%を占めるといわれている²⁾ またこの HHM の成因として1987年, PTHrP が分離同定され, HHM 患者の大部分で血中 PTHrP レベルの上昇がみられること, 高 Ca 血症を示す担癌動物に PTHrP 作用を中和する抗体を投与すると高 Ca 血症が是正されること³⁾より HHM の原因物質と考えられた. しかし, その後 PTHrP は皮膚ケラチノサイトをはじめ, 数多くの正常組織においても, かなり低いレベルではあるが発現しており⁴⁾, paracrine/autocrine 因子として細胞の増殖・分化, 平滑筋の弛緩などの細胞機能の制御に関与し, 重要な生理的意義を担っているサイトカインであることが明らかとなった⁵⁾ PTHrP 産生腫瘍を移植したラットでは悪液質の病態をきたし, PTHrP を中和する抗体の投与によって, その病態の改善がみられる. 特に摂食, 飲水, 行動パターンに劇的な変化が見られ, 過剰に産生された PTHrP は直接的あるいは pro-inflammatory cytokines を介して悪液質をきたすとされている⁶⁾ また, PTHrP は高 Ca 血症をきたす悪性腫瘍に限らず多く

の癌で周囲の正常組織に比し発現の著明な増加があることも明らかとなっている. 以上のことから, HHM のように“ホルモン”として作用するのは PTHrP の本来の意義からして“例外”とみなすことができる. すなわち通常は厳密な制御下に発現が調整されている PTHrP 遺伝子が細胞の腫瘍化に伴いその発現が亢進し, 悪性度の進行とともに大量の PTHrP が合成されホメオスタシスの限界を超えると循環血液中に放出され高 Ca 血症をきたすと考えられる⁷⁾

HHM の診断は以下に示すような生化学的特徴が認められれば確実となる. 高 Ca 血症, 低 P 血症は HHM の存在を疑う最初のきっかけとなる. 血中あるいは組織内 PTHrP レベルの測定が決定的であるが, 血中値は高 Ca 血症, 高 Ca 尿症その他の理由で腎機能が低下していることが予想される癌患者の多くでは PTHrP-C 末端測定系は排泄障害のためみかけ上血中レベルが上昇するので結果の解釈には注意を要する. また, 原発性副甲状腺機能亢進症との鑑別に, 血中 PTH の低下, 1, 25(OH)₂D の低下, 代謝性アルカローシスなどのデータは参考になるとされている (Table 1). 今回の症例では高 Ca 血症, 血中 PTH の低下, 血中 PTHrP の上昇を認め, さらに組織内

Table 1. Diagnostic criteria of HHM

- 1) 高 Ca 血症, 低 P 血症
- 2) 血中 PTHrP の上昇
- 3) 血中 PTH の低下
- 4) 尿中 cAMP の増加
- 5) 血中 1, 25(OH)₂D の低下
- 6) 代謝性アルカローシス

PTHrP 濃度の測定は行わなかったが、免疫化学組織検査で PTHrP が強陽性を示したことから PTHrP 産生扁平上皮癌による HHM との確定診断がなされた。

腎盂尿管癌の高 Ca 血症の合併頻度は約6.7%⁷⁾で、その組織型は扁平上皮癌が移行上皮癌に比しやや多いとされている。一般に腎盂尿管癌の組織の割合は移行上皮癌が90%以上を占めることを考慮すると腎盂尿管癌のなかでは扁平上皮癌は高 Ca 血症を合併しやすいと思われる。

高 Ca 血症は多彩な症状を示し、重篤な場合には死に至る。したがって原病の治療と共に高 Ca 血症の治療が必要である。従来は生理食塩水の大量補液とループ利尿剤による腎からの Ca 排泄促進やカルシトニンが使用されていたが、悪性腫瘍に随伴する高 Ca 血症の場合、治療はしばしば困難であった。最近、Bisphosphonate 製剤が開発され高 Ca 血症の治療に使用されている。Bisphosphonate 製剤は破骨細胞機能を直接、あるいは骨芽細胞を介して間接的に抑制し、1回の点滴静注で1～2週間の高 Ca 血症是正作用を発揮することで、広く臨床で用いられている。本症例でもアレンドロ酸ナトリウム水和物投与にて高 Ca 血症の是正を良好に行うことができた。また、動物実験段階であるが、PTHrP に対する中和抗体、とりわけヒト型抗体の開発がすすめられており、将来有望である。さらに PTHrP 遺伝子が活性型ビタミンDに应答して転写を抑制されるとの結果から各種ビタミンDアナログが動物実験において HHM の治療に有効との成績が報告されているが⁸⁾、臨床での有効性はまったく未知であり将来的な課題である。

結 語

HHM による高 Ca 血症を伴った腎盂扁平上皮癌

の1例を経験したので、文献的考察を加え報告した。

本論文の概要は第53回日本泌尿器科学会中部総会において報告した。

文 献

- 1) Mundy GR and Martin TJ: The hypercalcemia of malignancy: pathogenesis and management. *Metabolism* **31**: 1247-1277, 1982
- 2) 池田恭治: 悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症. 岡博, ほか編: *Annual Review 内分泌, 代謝* 1966. pp 1-7, 中外医学社, 東京, 1996
- 3) Kukreja SC, Shevrin SA, Wimbiscus PR, et al.: Antibodies to parathyroid-related protein lower serum calcium in athymic mouse models of malignancy-associated hypercalcemia due to human tumors. *J Clin Invest* **82**: 1798-1802, 1988
- 4) Kitazawa S, Fukase M, Kitazawa R, et al.: Immunohistologic evaluation of parathyroid hormone-related protein in human lung cancer and normal tissue with newly developed monoclonal antibody. *Cancer* **67**: 984-989, 1991
- 5) 池田恭治: PTH および PTHrP 遺伝子. *ホルモンと臨* **41**: 649-656, 1993
- 6) 尾形悦郎: 癌患者にみられる悪液質—サイトカインと PTHrP のかわり. *Med Prac* **17**: 152-153, 2000
- 7) 長坂晶一郎, 齊藤寿一: 呼吸器腫瘍における高カルシウム血症. *Clin Calcium* **7**: 489-492, 1995
- 8) Endo K, Ichikawa F, Uchiyama Y, et al.: Evidence for the uptake of a vitamin D analogue (OCT) by a human carcinoma and its effect of suppressing the transcription of parathyroid hormone-related peptide gene in vivo. *J Biol Chem* **269**: 32693-32699, 1994

(Received on December 26, 2003)
(Accepted on December 10, 2004)